

# Прокальцитонин и С-реактивный белок — ранние предикторы несостоятельности низких колоректальных анастомозов

Ю. А. Шельгин<sup>1,2</sup>, М. А. Тарасов<sup>1</sup>, М. А. Сухина<sup>1</sup>, И. В. Зароднюк<sup>1</sup>, Е. Г. Рыбаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А. Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

## Procalcitonin and C-reactive protein — early predictors of low colorectal anastomotic leakage

Yu.A. Shelygin<sup>1,2</sup>, M.A. Tarasov<sup>1</sup>, M.A. Sukhina<sup>1</sup>, I.V. Zarodnyuk<sup>1</sup>, Ye.G. Rybakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal government-financed institution «Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Academy of Postgraduate Medical Education», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Цель исследования.** Определить диагностическую ценность прокальцитонина (ПКТ) и С-реактивного белка (СРБ) при несостоятельности анастомоза (НА) после низких передних резекций (НПР) прямой кишки.

**Материал и методы.** В период 2013–2016 гг. 100 пациентов были оперированы по поводу эпителиальных опухолей прямой кишки в объеме НПР с формированием анастомоза и превентивной стомы. Пациентам без клинических симптомов НА выполняли рентгеноконтрастное исследование на 7-е сутки после операции для выявления бессимптомной формы болезни. Определяли частоту НА, разницу в уровнях ПКТ и СРБ среди больных с НА и целостным анастомозом, оценивали чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностическую значимость данных маркеров.

**Aim of investigation.** To determine diagnostic value of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) at anastomotic leakage (AL) following lower anterior resection (LAR) of the rectum.

**Material and methods.** Overall 100 patients underwent surgery for epithelial tumors of rectum in the period 2013–2016 yy in the volume of LAR with the formation of anastomosis and preventive stoma. In patients without clinical symptoms radiopaque study was performed in order to identify asymptomatic AL on day 7 after the surgery. AL rate, difference in PCT and CRP levels in patients with AL and consistent anastomosis were assessed along with sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of these markers.

**Results.** AL was diagnosed in 20% (20 of 100) of patients: in 11% (11 of 100) — with clinical manifestations, in 9% (9 of 100) — without clinical symptoms

**Шельгин Юрий Анатольевич** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих»

**Тарасов Михаил Александрович** — младший научный сотрудник отдела онкопроктологии ГНЦК им. А.Н. Рыжих. Контактная информация: mikhail\_tarasov\_88@mail.ru; 123423, Москва, ул. Салыма Адилы, д. 2

**Tarasov Mikhail A.** — junior researcher, oncoproctology department, Federal government-financed institution «Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology». Contact information: mikhail\_tarasov\_88@mail.ru; 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2

**Сухина Марина Алексеевна** — кандидат биологических наук, руководитель отдела изучения микробиологических и иммунологических исследований ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих»

**Зароднюк Ирина Владимировна** — доктор медицинских наук, руководитель отдела рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих»

**Рыбаков Евгений Геннадиевич** — доктор медицинских наук, руководитель отдела онкопроктологии ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих»

Поступила: 09.08.2016 / Received: 09.08.2016

**Результаты.** В 20% (20/100) диагностирована НА: в 11% (11/100) — с развитием клинической картины, в 9% (9/100) — без клинических проявлений (выход контраста по данным рентгенологического исследования). В группе пациентов с несостоятельностью анастомоза медиана уровня СРБ отличалась от аналогичного показателя у больных без нарушения целостности анастомоза как на 3-и сутки (156 мг/л против 81 мг/л соответственно — *t*-test,  $p=0,0004$ ), так и на 6-е сутки послеоперационного периода (136 мг/л против 52 мг/л — *t*-test,  $p<0,0001$ ). У больных с НА медиана уровня прокальцитонина была значимо выше по сравнению с группой неосложненного течения: на 3-и сутки составила 0,50 нг/мл против 0,10 нг/мл, соответственно — тест Манна–Уитни,  $p<0,0001$ ; на 6-е сутки 1,16 против 0,10 нг/мл — тест Манна–Уитни,  $p<0,0001$ .

**Заключение.** Несостоятельность анастомоза составила 20%, однако только у 11% пациентов она имела клинические проявления. Изменение уровня ПКТ и СРБ в послеоперационном периоде коррелирует с фактом НА.

**Ключевые слова:** низкая передняя резекция, колоректальный анастомоз, несостоятельность, прокальцитонин, С-реактивный белок.

(contrast leakage according to X-ray study). In the group of patients with anastomotic leak, the median of C-reactive protein level differed from that in patients with uncompromised integrity of anastomosis at 3<sup>rd</sup> day after surgery (156 mg/L vs 81 mg/L, respectively — *t*-test,  $p=0.0004$ ) and postoperative day 6 (136 mg/L vs. 52 mg/L, respectively — *t*-test,  $p<0.0001$ ). In patients with AL the median procalcitonin level was significantly higher compared to the group of uncomplicated course: at the day 3 it was 0.50 ng/mL versus 0.10 ng/mL, respectively — Mann-Whitney test,  $p<0.0001$ , at the day 6: 1.16 vs. 0.10 ng/mL, respectively — Mann-Whitney test,  $p<0.0001$ .

**Conclusion.** Anastomotic leakage rate was 20%, but only 11% of the patients had AL-related clinical manifestations. Changes in PCT and CRP levels in postoperative period correlated to the presence of AL.

**Key words:** lower anterior resection, colorectal anastomosis, leakage, procalcitonin, C-reactive protein.

**Для цитирования:** Шелыгин Ю.А., Тарасов М.А., Сухина М.А., Зароднюк И.В., Рыбаков Е.Г. Прокальцитонин и С-реактивный белок – ранние предикторы несостоятельности низких колоректальных анастомозов. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(1):93-100 DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-93-100

**For citation:** Shelygin Yu.A., Tarasov M.A., Sukhina M.A., Zарodnyuk I.V., Rybakov Ye.G. Procalcitonin and C-reactive protein - early predictors of low colorectal anastomotic leakage. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(1):93-100 (In Russ.) DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-93-100

**Н**есостоятельность анастомоза (НА) после оперативных вмешательств, сопряженных с *тотальной мезоректумэктомией* (ТМЭ) и формированием межкишечного соустья, является наиболее частым и опасным осложнением такого рода вмешательств, а также основной причиной послеоперационной летальности [4]. Частота развития НА колеблется от 3 до 19% и зависит как от уровня и типа формируемого соустья, так и от исходного состояния больного [15, 16]. Наиболее высокого уровня (8–17%) этот показатель достигает при формировании наданальных анастомозов после ТМЭ, в том числе на отключенной кишке [2, 3, 18, 22, 27].

Развитие НА в течение 48 часов после операции — свидетельство технической погрешности хирургического вмешательства [20]. В контексте внедрения программы ускоренного послеоперационного ведения больных актуальным является сокращение сроков пребывания пациентов в стационаре. С другой стороны, данный подход связан с риском возможной НА после выписки больного [4, 13]. В связи с этим поиск потенциальных лабораторных предикторов, которые указывали

бы на высокий риск возникновения НА, представляется весьма важным.

В существующих публикациях доказана ценность *прокальцитонина* (ПКТ) и *С-реактивного белка* (СРБ) как маркеров ранней диагностики НА, однако, остается неосвещенным вопрос эффективного использования последних в условиях отключающей стомы [9, 10, 17, 25]. В настоящей статье приводятся результаты оценки эффективности ПКТ и СРБ как предикторов НА у пациентов, перенесших *низкие передние резекции* (НПР) прямой кишки с формированием аппаратного анастомоза и превентивной кишечной стомы.

## Материал и методы исследования

В период 2013–2016 гг. в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России проведено проспективное одноцентровое одноступенчатое исследование с целью оценки предикторной ценности ПКТ и СРБ для диагностики НА при выполнении ТМЭ. В исследование включено 100 пациентов (табл. 1), подавляющее большинство из них

Таблица 1

Характеристика пациентов, особенностей лечения и выполненных оперативных вмешательств

| Наименование                                                    | Показатель       |
|-----------------------------------------------------------------|------------------|
| Пол, <i>n</i> (%):                                              |                  |
| мужчины                                                         | 46 (46)          |
| женщины                                                         | 54 (54)          |
| Средний возраст, лет                                            | 62,4 (44–82)     |
| Средний индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                    | 26,0 (18,4–39,4) |
| Проведение предоперационной химиолучевой терапии, <i>n</i> (%)* | 27 (30,7)        |
| Гистологическое строение опухоли, <i>n</i> (%):                 |                  |
| аденокарцинома                                                  | 88 (88)          |
| аденома                                                         | 12 (12)          |
| Средняя продолжительность операции, мин                         | 153 (90–420)     |
| Тип оперативного доступа, <i>n</i> (%):                         |                  |
| лапаротомный                                                    | 89 (89)          |
| лапароскопический                                               | 12 (12)          |
| Мобилизация левого изгиба ободочной кишки, <i>n</i> (%):        |                  |
| выполнялась                                                     | 43 (43)          |
| не выполнялась                                                  | 57 (57)          |
| Тип превентивной стомы, <i>n</i> (%):                           |                  |
| трансверзостома                                                 | 65 (65)          |
| илеостома                                                       | 35 (35)          |
| Тип анастомоза, <i>n</i> (%):                                   |                  |
| бок в конец                                                     | 19 (19)          |
| конец в конец                                                   | 81 (81)          |
| Комбинированный характер операций, <i>n</i> (%)                 | 7 (7)            |
| Стадия TNM*:                                                    |                  |
| 0 pT 0N0M0                                                      | 2 (2,3)          |
| I pT 1–2N0M0                                                    | 22 (25,0)        |
| II pT 3–4N0M0                                                   | 33 (37,5)        |
| III pT 1–4N1–2M0                                                | 24 (27,3)        |
| IVT 1–4N0–2M1                                                   | 7 (7,9)          |

\*Проценты вычислены от числа аденокарцином (*n*=88)

оперированы по поводу аденокарцином прямой кишки различной степени дифференцировки. Критерием включения была операция в объеме ННР с формированием аппаратного колоректального анастомоза и наличием превентивной илео/трансверзостомы.

Предоперационную химиолучевую терапию (ХЛТ) назначали пациентам (*n*=27) с потенциально компрометированной латеральной границей резекции по данным предоперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ). Показанием для проведения ХЛТ служило также подозрение на метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов мезоректума по результатам МРТ или ультразвукового исследования ректальным датчиком. Полученная средняя суммарная очаговая доза составила 37,8 Гр

(от 27,6 до 48 Гр). Срок выполнения хирургического вмешательства после окончания ХЛТ колебался от 6 до 8 недель. Следует отметить, что у 7 (7,9%) больных во время дооперационного обследования была диагностирована IV стадия заболевания — наличие единичных (<3) метастазов в печень.

В рамках протокола исследования всем пациентам определяли уровень ПКТ и СРБ в венозной крови на 3-и и 6-е сутки после оперативного вмешательства. Для измерения ПКТ использовали мультипараметрический иммунофлюоресцентный автоматический анализатор miniVIDAS, позволяющий определять значение данного маркера с точностью не ниже 0,05 нг/мл. Для измерения СРБ применяли аппарат Synchron CX5PRO Beckman Coulter, имеющий точность не ниже 0,1 мг/л.

Таблица 2

Классификация степени тяжести НА согласно классификации International Study Group of Rectal Cancer

| Степень тяжести           | Клиническая картина                                                                                                                        |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Рентгенологическая (А)    | Отсутствие симптоматики и необходимости лечения, возможность выявления только при помощи лучевых методов диагностики                       |
| Клинически симптомная (В) | Необходимость активной терапии, назначение антибактериальных препаратов, дренирование абсцессов, трансанальный лаваж, но без релапаротомии |
| Клинически выраженная (С) | Наличие явлений перитонита, необходимость релапаротомии                                                                                    |

Всем пациентам, не имеющим клинических проявлений НА (признаки перитонита, кишечное содержимое в дренаже, ректовагинальный свищ, дефект зоны анастомоза, определяемый при пальцевом исследовании или эндоскопии) на 7-е сутки послеоперационного периода рутинно проводили рентгеноконтрастное исследование низведенной кишки на аппарате Clinodigit Omega (Италия). В положении больного на левом боку в задний проход вводили водорастворимое рентгеноконтрастное вещество – натрия амидотризоат 76% с содержанием йода 370 мг/мл (урографин 76%, Германия) в объеме 100 мл через оливу пластикового наконечника, тем самым контрастируя низведенную кишку и зону анастомоза до момента тугого заполнения. Выполняли 4 рентгенограммы в прямой и боковой проекциях до и после опорожнения. Выход контрастного вещества за пределы кишечной стенки в области скрепочного шва трактовали как рентгенологическую НА.

В случае выявления НА последнюю классифицировали в зависимости от выраженности клинических проявлений (степень А, В или С) в соответствии с классификацией International Study Group of Rectal Cancer [23] (табл. 2).

Данные о больных были внесены в электронную таблицу Excel. Статистическая обработка и графическое представление материала выполнялись с помощью программ SPSS Statistics 22.0 и GraphPad Prism 6.00 (USA) для Windows. Для сравнения средних величин применен непарный *t*-тест с поправкой Стьюдента для малых выборок. Для сравнения медиан использовали тест Манна–Уитни. Различия признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для оценки диагностической ценности потенциальных предикторов (прокальцитонина, С-реактивного белка) относительно выбранных пороговых уровней (ПКТ 0,3 нг/мл,

Таблица 3

Степень тяжести несостоятельности анастомоза

| Степень тяжести           | n (%) |
|---------------------------|-------|
| Рентгенологическая (А)    | 9 (9) |
| Клинически симптомная (В) | 7 (7) |
| Клинически выраженная (С) | 4 (4) |

СРБ 100 мг/л) вычисляли чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную диагностическую значимость [1].

Результаты исследования

У 20 (20%) пациентов из 100, включенных в исследование, была выявлена несостоятельность колоректального анастомоза (табл. 3).

У 11 больных НА имела клинические проявления и была диагностирована на основании клинических данных (симптомы перитонита, кишечное содержимое в дренаже, пальпируемый дефект в анастомозе при пальцевом исследовании). В остальных наблюдениях дефект в зоне степлерного шва был выявлен по результатам рентгенологического исследования с использованием водорастворимого контраста.

В качестве методов лечения НА степени тяжести В использовали антибактериальные препараты широкого спектра, промывание патологической полости при помощи установленного дренажа растворами антисептиков. Четырем пациентам потребовалось повторное хирургическое вмешательство: выполнена релапаротомия с разобщением колоректального анастомоза и формированием концевой колостомы. В одном из этих случаев НА явилась причиной развития забрюшинной флегмоны и, как следствие, генерализованного сепсиса, который стал причиной летального исхода.

Прокальцитонин

При анализе показателей ПКТ зарегистрированы значимые отличия ( $p < 0,0001$ ) у больных с НА и без таковой. Необходимо отметить ценность маркера именно в отношении предсказательности НА: уровень медианы ПКТ при наличии последней повышался с 0,50 нг/мл на 3-и сутки до 1,16 нг/мл на 6-е и соответственно снижался у лиц с неосложненным течением послеоперационного периода с 0,20 до 0,10 нг/мл (рис. 1).

Отсутствие статистически значимых различий в уровнях ПКТ у пациентов с клинической и рентгенологической НА на 3-и сутки ( $p = 0,4$ ) указывает на способность данного предиктора реагировать на микродефекты сформированного соустья, даже при отсутствии клинических про-

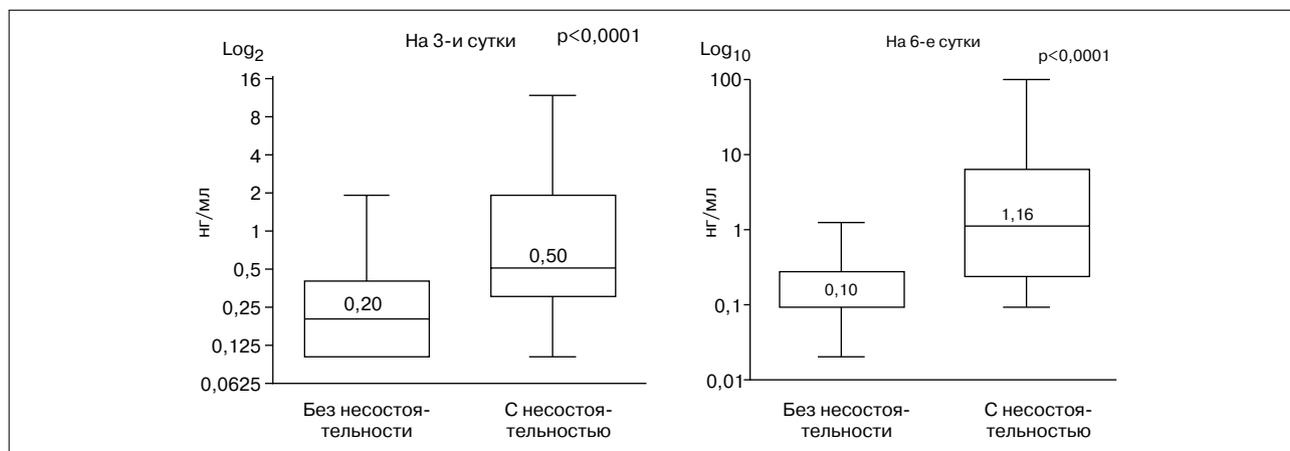


Рис. 1. Сравнение уровней ПКТ в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов с НА и без НА  
 Fig. 1. Comparison of PCT levels in the early postoperative period in patients with AL and without AL

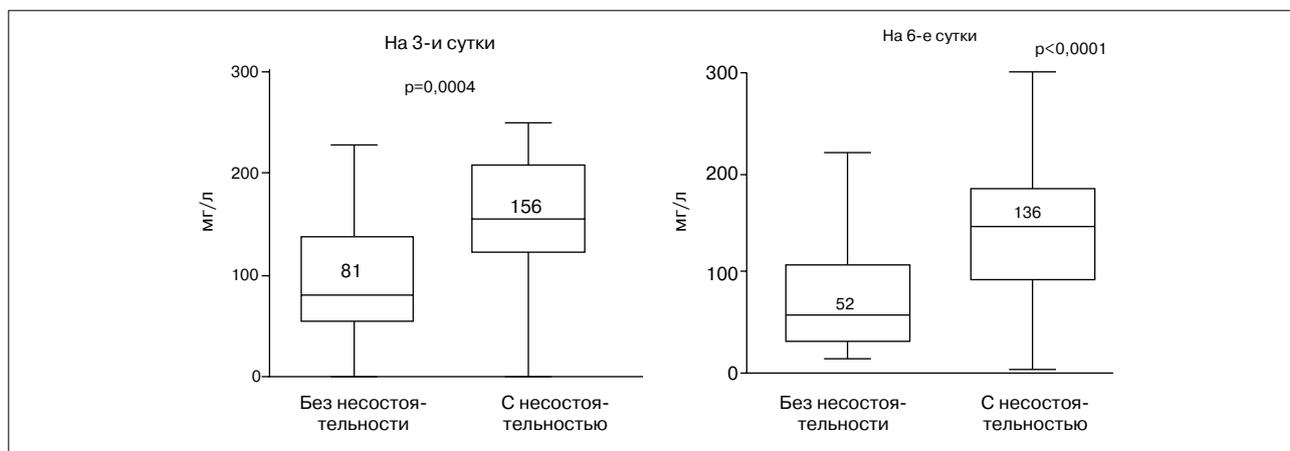


Рис. 2. Сравнение уровней СРБ у пациентов в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов с НА и без НА

Fig. 2. Comparison of C-RP levels in the early postoperative period in patients with AL and without AL

явлений. Высокая чувствительность ПКТ на 3-и сутки послеоперационного периода для НА степени А (82%) по сравнению с клинической (67%) подчеркивает предсказательную ценность указанного маркера до развития симптомов воспаления. К 6-м суткам ПКТ демонстрирует высокую чувствительность (89%) только в отношении клинической НА (табл. 4). Таким образом, в сочетании с имеющимися значимыми отличиями ( $p=0,01$ ) в показателях ПКТ у больных с рентгенологической (0,4 нг/мл) и клинической НА (0,7 нг/мл) в указанный срок важна не предсказательная ценность маркера, а возможность с его помощью оценить тяжесть состояния больного в динамике.

### С-реактивный белок

Имеющиеся статистически значимые различия ( $p=0,0001$ ) в уровнях СРБ у больных с НА и без таковой и на 3-и, и на 6-е сутки, несомненно, демонстрируют корреляцию с воспалением (рис. 2).

Относительно 3-го дня после операции для СРБ в динамике имеется другая в сравнении с ПКТ тенденция: со временем отмечается снижение его уровня как при неосложненном, так и осложненном течении послеоперационного периода. Отсутствие статистически значимых различий ( $p=0,9$ ) в уровне СРБ при НА степени тяжести А и В/С свидетельствует о способности маркера реагировать на минимальное воспаление, не отражая истинной тяжести состояния пациента. Более того, высокая чувствительность СРБ в отношении рентгенологической НА для 3-го дня в сравнении с клинической (67%) подчеркивает способность сверхбыстрой реакции указанного маркера увеличиваться до появления симптомов. К 6-м суткам уровень СРБ не имеет значимых различий при сравнении групп больных с клинической и рентгенологической НА ( $p=0,96$ ). Невысокая чувствительность СРБ в отношении рентгенологической НА – 43% компенсируется лишь высокой специфичностью этого показателя для клинической

Таблица 4

Диагностическая ценность прокальцитонина как предиктора несостоятельности анастомоза на 3-и и 6-е сутки после операции

| Показатель                               | Клиническая НА |           | Рентгенологическая НА |           |
|------------------------------------------|----------------|-----------|-----------------------|-----------|
|                                          | 3-и сутки      | 6-е сутки | 3-и сутки             | 6-е сутки |
| Чувствительность                         | 0,67           | 0,89      | 0,82                  | 0,64      |
| Специфичность                            | 0,65           | 0,70      | 0,65                  | 0,64      |
| Положительная прогностическая значимость | 0,18           | 0,25      | 0,24                  | 0,20      |
| Отрицательная прогностическая значимость | 0,95           | 0,99      | 0,96                  | 0,93      |

Таблица 5

Диагностическая ценность С-реактивного белка как предиктора несостоятельности анастомоза на 3-и и 6-е сутки после операции

| Показатель                               | Клиническая НА |           | Рентгенологическая НА |           |
|------------------------------------------|----------------|-----------|-----------------------|-----------|
|                                          | 3-и сутки      | 6-е сутки | 3-и сутки             | 6-е сутки |
| Чувствительность                         | 0,67           | 0,67      | 0,91                  | 0,43      |
| Специфичность                            | 0,62           | 0,95      | 0,62                  | 0,62      |
| Положительная прогностическая значимость | 0,12           | 0,67      | 0,25                  | 0,21      |
| Отрицательная прогностическая значимость | 0,94           | 0,94      | 0,98                  | 0,93      |

НА – 95% (табл. 5). Данное значение параметра может быть использовано только в качестве условия для исключения НА у пациентов с уровнем СРБ ниже порогового значения 100 мг/л.

Таким образом, нормальный уровень ПКТ и СРБ может быть критерием оценки возможности «безопасной» выписки больного из стационара. Высокая *отрицательная прогностическая значимость* (ОПЗ) рассматриваемых маркеров во всех случаях (не менее 90%) для выбранных точек отсечения позволяет с большой долей вероятности исключать НА у пациентов с показателями ниже выбранных пороговых значений.

### Обсуждение результатов исследования

В представленном исследовании частота НА после ННР, включая рентгенологическую, составила 20%. В сравнении с результатами других исследований эта цифра несколько выше по причине не включения в анализ большинством авторов «бессимптомной» рентгенологической НА [5, 22, 24].

Основой системного воспалительного ответа на фоне НА служит массивный выброс белков острой фазы воспаления, повышенный уровень которых может быть зарегистрирован до развития клинической картины [7]. В то же время многие используемые в практике клинические и лабораторные критерии оценки воспалительного процесса (лейкоцитоз, тахикардия, лихорадка) являются следствием ответа иммунной системы и, тем самым, по причине запоздалой реакции непригодны для ранней диагностики местного очага инфек-

ции [7, 26]. На сегодняшний день среди большого числа белков острой фазы воспаления в контексте колоректальной хирургии доказана диагностическая ценность ПКТ и СРБ [8].

В исследовании М. Meisner и соавт. [19] выявлена тенденция к повышению уровня ПКТ при выполнении разного рода оперативных вмешательств, не превышающего у здорового человека 0,05 нг/мл. В отличие от «чистой» хирургии, сопряженной с незначительным повышением ПКТ (в среднем до 0,6 нг/мл), медиана данного показателя при операциях на кишечнике достигала 1,5 нг/мл даже в условиях благоприятного течения послеоперационного периода. При наличии осложнений уровень ПКТ превышал 5 нг/мл.

М. Zawadzki и соавт. [29] в проспективном исследовании 55 пациентов, перенесших резекцию толстой кишки, связанную с формированием анастомоза, показали значимое отличие ( $p=0,017$ ) в уровне ПКТ у больных с НА и с неосложненным течением послеоперационного периода: у 5 человек с НА медиана ПКТ была 10,4 нг/мл в сравнении с пациентами, не имевшими таких осложнений, у них она составила 0,56 нг/мл. Авторами установлена также диагностическая ценность ПКТ: чувствительность 75%, специфичность 100% для порогового значения 3,83 нг/мл.

Применительно к клинической практике заслуживает внимания исследование А. Garcia-Granero и соавт. [9], проанализировавших результаты лечения 205 пациентов. Величина ПКТ 0,31 нг/мл (чувствительность 100%, специфичность 72%) определяет показания к повторной операции по поводу НА, что связано с повышением данного

маркёра выше указанного уровня у 11 из 17 больных с НА.

Вероятно, меньшие медианы ПКТ у пациентов с НА в нашем исследовании (0,5 и 1,16 нг/мл для 3-х и 6-х суток после операции соответственно) обусловлены, в первую очередь, наличием у всех больных отключающей стомы, которая препятствовала развитию генерализованного сепсиса при развитии НА.

Разнородность хирургических вмешательств в ранее проведенных исследованиях диктует необходимость поиска порогового уровня ПКТ для каждого конкретного вида операции, при котором с большой долей вероятности можно было бы говорить о подозрении на НА. В то же время высокие значения ОПЗ (91 и 92% соответственно для 3-х и 6-х суток) при величине ПКТ ниже 0,3 нг/мл позволяют весьма надежно исключить наличие НА. Доказавшая свою ценность высокая чувствительность ПКТ – 0,82 (95% ДИ 0,48–0,98) для рентгенологической НА по сравнению с клинической – 0,67 (95% ДИ 0,30–0,93), дает возможность использовать последнюю с целью отбора категории пациентов с бессимптомным течением ближайшего послеоперационного периода до развития клинической картины болезни.

На наш взгляд, в отличие от ПКТ использование СРБ в качестве предиктора НА сопряжено с некоторыми сложностями. Уровень СРБ повышается у больных с опухолями любой локализации даже до выполнения хирургического вмешательства [21]. Это обстоятельство, в свою очередь, требует адекватной интерпретации значений маркёра в соответствии с исходной патологией у пациента. Таким образом, важным является определение порогового значения данного показателя, при котором можно было бы с высокой степенью вероятности заподозрить формирование НА до развития клинических проявлений.

Н. Когнер и соавт. [14], проанализировав результаты лечения 321 пациента с кишечными анастомозами, показали, что уровень СРБ выше 190 мг/л является основанием к назначению диагностической программы для исключения НА (чувствительность 82%, специфичность 73%, площадь под кривой 0,82). По мнению других уче-

ных, это значение является завышенным, в связи с чем существует риск ложноотрицательной интерпретации уровня СРБ при НА. Согласно данным проспективного исследования Т. Welsch и соавт. [28], проанализировавших результаты лечения 383 больных с колоректальными анастомозами, при отсутствии НА максимальный уровень СРБ, взятого на 2-е сутки после операции, должен быть не более 140 мг/л и иметь стойкую тенденцию к снижению. Именно факт нормального значения СРБ к 4-м суткам послеоперационного периода может быть аргументом «безопасной» выписки больных из стационара.

Описанная тенденция подтверждается и результатами нашего исследования, в котором снижение со временем уровня СРБ отмечено как при благоприятном течении послеоперационного периода (с 81 до 52 мг/л), так и у пациентов с НА (с 156 до 136 мг/л). Аналогично с ПКТ для 3-х суток послеоперационного периода чувствительность СРБ выше у больных с рентгенологической НА – 0,91 (95% ДИ 0,59–1,00) по сравнению с клинической – 0,67 (95% ДИ 0,30–0,93), что подчеркивает ценность данного предиктора в отношении ранней диагностики НА. Высокая ОПЗ – 0,92 на 3-и сутки и 0,91 на 6-е позволяет с высокой вероятностью исключать больных с НА при уровне СРБ менее 100 мг/л даже при наличии отключающей стомы и, таким образом, потенциально может служить критерием «безопасной» выписки из стационара.

## Заключение

Прокальцитонин и С-реактивный белок являются маркёрами несостоятельности нефункционирующего анастомоза при наличии отключающей стомы и могут быть использованы в качестве ранних предикторов данного осложнения. Значения ПКТ <0,3 нг/мл и СРБ <100 мг/л являются индикаторами благоприятного заживления анастомоза на отключенной кишке, что подтверждается высоким уровнем отрицательной прогностической значимости для выбранных пороговых значений маркёров (>0,9).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## Список литературы/References

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999:167 с. [*Glants S. Medicobiological statistics. M.: Practice, 1999:167 p.*]
2. Половинкин В. В., Порханов В. А., Хмелик С. В. и др. Превентивная стома после низких передних резекций прямой кишки: улучшаем результаты или перестраховываемся? Колопроктология 2016; 1:16-21.
3. [Polovinkin V.V., Porkhanov V.A., Khmelik S.V. et al. Preventive stoma after lower anterior resection: do we improve results or we are overcautious? *Koloproktologiya* 2016; 1:16-21].
4. Тарасов М. А., Рыбаков Е. Г., Пикунов Д. Ю. Факторы риска развития несостоятельности аппаратных колоректальных анастомозов при низких передних резекциях прямой кишки. Лечение и профилактика 2014; 3:66-73.

- [Tarasov M. A., Rybakov Ye.G., Pikunov D.Yu. Risk factors for apparatus colorectal anastomoses leakage at low anterior resection. Lecheniye i profilaktika 2014; 1:66-73].
4. Bakker I. S., Grossmann I., Henneman D., et al. Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit. *Br J Surg* 2014; 101: 424-32.
  5. Bertelsen C.A., Andreassen A.H., Jørgensen T., et al. Danish Colorectal Cancer Group. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors. *Colorectal Dis* 2010; 12(1):37-43.
  6. Blumetti J., Chaudhry V., Cintron J.R., et al. Management of anastomotic leak: lessons learned from a large colon and rectal surgery training program. *World J Surg* 2014; 38:985-91.
  7. Clark I.A. The advent of the cytokine storm. *Immunol Cell Biol* 2007; 85(4):271-3.
  8. Eberhard O.K., Haubitz M., Brunkhorst F., et al. Discrimination of invasive bacterial infection and activation of systemic autoimmune disease by procalcitonin. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:1384.
  9. Garcia-Granero A., Frasson M., Flor-Lorente B., et al. Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: a prospective observational study. *Dis Colon Rectum* 2013; 56(4):475-83.
  10. Giaccaglia V., Salvi P.F., Cunsolo G.V., et al. Procalcitonin, as an early biomarker of colorectal anastomotic leak, facilitates enhanced recovery after surgery. *J Crit Care* 2014; 29:528-32.
  11. Greco M., Capretti G., Beretta L., et al. Enhanced recovery program in colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg* 2014; 38:1531-41.
  12. Haverkamp M.P., de Roos M.A.J., Ong K.H. The ERAS protocol reduces the length of stay after laparoscopic colectomies. *Surg Endosc* 2012; 26:361-7.
  13. Kisilewski M., Pedziwiatr M., Matlok M., et al. Enhanced recovery after colorectal surgery in elderly patients. *Videosurgery Miniinv* 2015; 10: 30-6.
  14. Korner H., Nielsen H.J., Soreide J.A., et al. Diagnostic accuracy of C-reactive protein for intraabdominal infections after colorectal resections. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1599-606.
  15. Krarup P.M., Jørgensen L.N., Andreassen A.H., Harling H. A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery. *Colorectal Dis* 2012; 14:661-7.
  16. Kube R., Mroczkowski P., Granowski D., et al. Anastomotic leakage after colon cancer surgery: a predictor of significant morbidity and hospital mortality, and diminished tumour-free survival. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36:120-4.
  17. Lagoutte N., Facy O., Ravoire A., et al. C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery: pilot study in 100 patients. *J Visc Surg* 2012; 149:345-9.
  18. Law W.I., Chu K.W., Ho J.W., et al. Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. *Am J Surg* 2000; 179:92-6.
  19. Meisner M., Tschaiakowsky K., Hutzler A., et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998; 24:680-4.
  20. Merkel S., Wang W.Y., Schmidt J., et al. Locoregional recurrence in patients with anastomotic leakage after anterior resection for rectal carcinoma. *Colorectal Dis* 2001; 3:154-60.
  21. Montagnana M., Minicozzi A.M., Salvagno G.L., et al. Postoperative variation of C-reactive protein and procalcitonin in patients with gastrointestinal cancer. *Clin Lab* 2009; 55:187-92.
  22. Platell C., Barwood N., Dorfmann G., et al. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2007; 9:71.
  23. Rahbari N.N., Weitz J., Hohenberger W., et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010; 147(3):339-51.
  24. Rose J., Schneider C., Yildirim C., et al. Complications in laparoscopic colorectal surgery: results of a multicentre trial. *Tech Coloproctol* 2004; 8:25-8.
  25. Singh P.P., Zeng I.S.L., Srinivasa S., et al. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *Br J Surg* 2014; 101:339-46.
  26. Sriskandan S., Altmann D.M. The immunology of sepsis. *J Pathol* 2008; 214(2):211-23.
  27. Takayuki A., Masashi T., Seiichiro Y., et al. Risk factors for anastomotic leakage following intersphincteric resection for very low rectal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2010; (14):104-11.
  28. Welsch T., Müller S.A., Ulrich A., et al. C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22:1499-507.
  29. Zawadzki M., Czarnecki R., Rzaca M., et al. C-reactive protein and procalcitonin predict anastomotic leaks following colorectal cancer resections—a prospective study. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2016; 10(4):567-73.